

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 821 272

(21) N° d'enregistrement national :

01 02504

(51) Int Cl⁷ : A 6i K 47/42, A 61 K 47/48, A 61 P 25/04

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 23.02.01.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 30.08.02 Bulletin 02/35.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : SYNT:EM Société anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : TEMSAMANI JAMAL, REES ANTHONY R et CLAIR PHILIPPE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : BREESE MAJEROWICZ SIMONNOT.

(54) COMPOSÉS CONSTITUÉS D'UNE MOLECULE ANALGÉSIQUE LIÉE À UN VECTEUR CAPABLE DE VECTORISER LADITE MOLECULE À TRAVERS LA BARRIÈRE HEMATOENCEPHALIQUE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

(57) La présente invention se rapporte à des composés constitués d'une molécule analgésique vectorisée par sa liaison à un vecteur de manière à ce que ladite molécule analgésique traverse la barrière hématoencéphalique, ainsi qu'à l'utilisation desdits composés pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de la douleur.

FR 2 821 272 - A1



Best Available Copy

COMPOSES CONSTITUÉS D'UNE MOLÉCULE ANALGÉSIQUE LIÉE A UN VECTEUR CAPABLE DE VECTORISER LADITE MOLÉCULE A TRAVERS LA BARRIERE HEMATOENCEPHALIQUE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

5

La présente invention se rapporte à des composés constitués d'une molécule analgésique vectorisée par sa liaison à un vecteur de manière à ce que ladite molécule analgésique traverse la barrière hématoencéphalique, ainsi qu'à l'utilisation desdits composés pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de la douleur.

La morphine constitue un des composés le plus utilisés dans le traitement des douleurs de moyenne et de grande intensité. Malheureusement, le traitement avec la morphine est souvent accompagné par des effets indésirables tels que : euphorie ou somnolence, dépression respiratoire, inhibition du transit intestinal, nausées, vomissements, et surtout syndrome de dépendance et induction de tolérance (Cherny et al, 1996). Après son administration chez l'animal ou le patient, la morphine subit un effet important de premier passage hépatique, ce qui a pour conséquence une biodisponibilité faible et variable selon la voie d'administration. La morphine subit principalement une glucuronidation énantiomére sélective catalysée par l'enzyme UDP-glucuronyltransférase (UGT) et le foie apparaît comme le site principal de sa biotransformation. Un des principaux dérivés de la morphine est son métabolite, la morphine 6-glucuronide (M6G).

Ce métabolite possède lui aussi une activité analgésique. Des études de liaison ligand-récepteur aux opiacés réalisées *in vitro* ont montré que la M6G se liait

aux récepteurs opioïdes et qu'elle était 3 à 5 fois moins affine pour les récepteurs μ que la morphine (Christensen & Jorgensen 1987 ; Frances et al, 1992). Les récepteurs μ sont de deux types : des récepteurs $\mu 1$ de très haute affinité et faible capacité, et des récepteurs $\mu 2$ de basse affinité et forte capacité (Pasternak & Wood, 1986). La liaison aux récepteurs $\mu 1$ entraîne une réaction analgésique de type supraspinal et la diminution du turnover de l'acétylcholine, tandis que la liaison aux récepteurs $\mu 2$ entraîne une réaction analgésique de type spinal et est responsable de la dépression respiratoire, de l'inhibition du transit intestinal et de plusieurs signes associés à la dépendance.

La morphine et son métabolite actif, la M6G, doivent franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) avant de se distribuer dans le cerveau, lieu d'action principal de leurs effets analgésiques. La morphine est une base dont le pKa se situe entre 8 et 9, donc faiblement ionisée au pH sanguin, et dont la pénétration cérébrale a été décrite comme une simple diffusion. Son métabolite, la M6G, est un acide (pKa entre 2 et 3), fortement ionisé au pH sanguin. A cause de son hydrophilie, la pénétration de la M6G est très limitée dans le cerveau.

Il a été démontré que l'administration intracérébroventriculaire à dose égale de la morphine et de la M6G, produisait un effet analgésique qui était 50 à 100 fois plus important pour la M6G que pour la morphine (Pasternak et al 1987 ; Frances et al, 1982 ; Stain et al 1995). Par contre, par injection systémique, les deux molécules avaient à peu près la même activité analgésique. Ces résultats indiquent clairement que la pénétration de la M6G dans le cerveau est très limitée par rapport à celle de la morphine.

La barrière hémato-encéphalique est constituée par des cellules endothéliales qui font obstacle, de diverses manières, aux molécules qui tentent de les franchir: d'une part, elles constituent une barrière physique représentée par les jonctions étanches qui relient entre elles et empêchent tout passage par la voie paracellulaire et ce, d'autant plus que l'activité d'endocytose y est faible. Tout ceci limite fortement le passage des molécules du plasma vers l'espace extracellulaire cérébral.

Ainsi, dans le cadre de ces travaux de recherche, la Demandérresse a mis en évidence que des vecteurs, comme les peptides linéaires dérivés de peptides naturels tels que la Protégrine et la Tachyplésine transportent des molécules actives à travers la BHE. La Protégrine et la Tachyplésine sont des peptides naturels dont la structure est de type épingle à cheveux maintenue par des ponts disulfures. Ces ponts jouent un rôle important dans l'activité cytolytique observée sur des cellules humaines. La réduction irréversible de ces ponts permet d'obtenir des peptides linéaires, non cytotoxiques, ayant la capacité de traverser rapidement les membranes des cellules de mammifères par un mécanisme passif ne faisant pas appel à un récepteur membranaire.

Les travaux et résultats concernant ces peptides linéaires et leur utilisation comme vecteurs de molécules actives à travers la barrière hémato-encéphalique ont été décrits dans les demandes de brevet français N° 98/15074 déposée le 30 Novembre 1998 et dans la demande de brevet français N° 99/02938 déposée le 26 Novembre 1999, de la Demandérresse.

La présente invention a pour objet des composés constitués d'une molécule analgésique liée à un vecteur capable de vectoriser ladite molécule analgésique à travers la barrière hématoencéphalique.

5

De manière préférentielle le vecteur capable de vectoriser ladite molécule analgésique à travers la barrière hématoencéphalique est un peptide linéaire dérivé de la famille de la Protégrine ou de la 10 Tachyplésine.

On entend par peptide dérivé de la famille de la Protégrine tout peptide qui répond à la formule I suivante :

15 BXXBXXXXBBBXXXXXB (I)

et par peptide dérivé de la famille de la Tachyplésine tout peptide qui répond à la formule II suivante :

BXXXBXXXBXXXXBBXB (II),

20 dans lesquelles :

- les groupes B, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé dont la chaîne latérale porte un groupement basique, et

25 - les groupes X, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé aliphatique ou aromatique

ou lesdits peptides de formules (I) ou (II), sous forme rétro, constitués d'acides aminés de configuration D et/ou L,

30 ou un fragment de ceux-ci constitué d'une séquence d'au moins 5 et de préférence d'au moins 7 acides aminés successifs des peptides de formules (I) ou (II).

On peut citer comme exemple, les significations de B et X suivantes :

5 B est choisi parmi l'arginine, la lysine, l'acide diaminoacétique, l'acide diaminobutyrique, l'acide diaminopropionique, l'ornithine.

10 X est choisi parmi glycine, lalanine, la valine, la norleucine, l'isoleucine, la leucine, la cystéine, la cystéine^{AcM}, la penicillamine, la méthionine, la serine, la thréonine, l'asparagine, la glutamine, la phényalanine, l'histidine, le tryptophane, la tyrosine, la proline, l'Abu, l'acide amino-1-cyclohexane carboxylique, l'Aib, la 2-aminotétraline carboxylique, la 4-bromophényalanine, tert-Leucine, la 4-chlorophénylalanine, la bêta-cyclohexylalanine, la 3,4-dichlorophényalanine, la 4-fluorophényalanine, l'homoleucine, la bêta-homoleucine, l'homophényalanine, la 4-méthylphényalanine, la 1-naphtyalanine, la 2-naphtyalanine, la 4-nitrophényalanine, la 3-nitrotyrosine, la norvaline, la phénylglycine, la 3-pyridyalanine, la [2-thiényl]alanine.

15 A titre d'exemples, non limitatifs, d'une molécule analgésique, l'invention envisage des composés choisis parmi les opioïdes, tels que l'encéphaline, la morphine, la dalargin, des composés anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAID), des composés inhibiteurs de Cox 2, des composés agonistes du récepteur NMDA, des composés bloquants du canal calcium, des neuropeptides et notamment des dérivés de la morphine qui ont une activité analgésique mais qui, en tant que tels, ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, comme les métabolites de la morphine, et notamment la M6G.

Les positions de liaison pour la molécule analgésique peuvent être au niveau des extrémités N-terminale ou C-terminale ou bien au niveau des chaînes latérales du peptide vecteur.

5

Des groupements fonctionnels tels que -OH, -SH, -COOH, -NH₂ peuvent être naturellement présents ou peuvent être introduits, soit sur le vecteur, soit sur la molécule analgésique, soit sur les deux.

10

La liaison entre le vecteur et la molécule analgésique peut être réalisée par tout moyen de liaison acceptable compte tenu de la nature chimique et de l'encombrement tant du vecteur comme de la molécule analgésique. Les liaisons peuvent être covalentes, hydrophobes ou ioniques, clivables ou non-clivables dans les milieux physiologiques ou à l'intérieur des cellules.

20 Cette liaison entre le vecteur et la molécule analgésique peut être effectué de manière directe ou indirecte.

25 Lorsque la liaison est effectuée de manière indirecte, on peut avantageusement utiliser un agent de liaison. À titre d'exemple non limitatif, d'agent de liaison utilisable dans le cadre de l'invention on peut citer des agents bi ou multifonctionnels contenant des groupements alkyle, aryle, aralkyle ou peptidique, des esters, aldéhydes ou acides d'alkyle, aryle ou aralkyle, des groupements anhydrides, sulfhydryles, ou carboxyles tels que les dérivés de l'acide maleymil benzoïque, de l'acide maleymil propionique et des dérivés succinimidyle, des groupes dérivés du bromure ou chlorure de cianogène, carbonyldiimidazole, des esters de succinimide ou des halogenures sulphoniques.

Avantageusement on utilise des liaisons impliquant au moins un pont disulfure, lesquelles se caractérisent par leur stabilité dans le plasma après injection du composé, puis une fois que les composés de l'invention ont traversé la barrière hématoencéphalique, ledit pont disulfure est réduit en libérant la molécule analgésique active. La liaison peut être effectuée en n'importe quel site du vecteur.

10

Tout préférentiellement le composé analgésique vectorisé est constitué par un dérivé de la morphine couplé par sa position 6 au vecteur.

15

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation desdits composés vectorisés d'une molécule analgésique dans une composition pharmaceutique pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de la douleur.

20

De préférence, la composition pharmaceutique se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie parentérale, par voie orale, par voie rectale, par voie nasale, par voie transdermique, par voie pulmonaire.

30

L'invention a également pour objet une méthode de traitement de la douleur consistant à administrer à un patient une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé vectorisé constitué d'une molécule analgésique liée à un vecteur, ledit peptide étant un dérivé de la famille de la Protégrine ou de la Tachyplésine.

Les figures présentées en annexe illustrent différents résultats obtenus par la Demanderesse à la suite des travaux expérimentaux qui lui ont permis d'obtenir les composés vectorisés de l'invention:

5 - la figure 1 représente schématiquement la synthèse chimique d'un composé vectorisé du dérivé de la morphine, morphine-6-glucuronide (M6G).

10 - la figure 2 illustre les résultats d'une étude comparative de l'efficacité analgésique entre le composé 1 (morphine) et le composé 2 (M6G vectorisée).

15 - la figure 3 illustre les résultats d'une étude comparative de l'efficacité analgésique entre le composé 1 (morphine), le composé 2 (M6G vectorisée) et le composé 3 (M6G libre).

20 La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la description des travaux expérimentaux effectués dans le cadre des recherches menées par la Demanderesse qui ne doivent pas être interprétées comme ayant un caractère limitatif.

CONDITIONS EXPERIMENTALES

I - Synthèse Chimique de la M6G vectorisée.

a) Synthèse du peptide vecteur :

25 Le peptide SynB3 est assemblé sur phase solide selon une stratégie Foc/tu, clivé et déprotégé par l'acide trifluoroacétique, puis purifié par chromatographie haute pression préparative en phase inverse et lyophilisé. Sa pureté (>95%) et son identité 30 sont confirmées par HPLC analytique et par spectrométrie de masse.

b) Couplage du maillon CyA-3MP sur le peptide vecteur :

1) Le peptide SynB3 (Un équivalent molaire) est incubé pendant 30 minutes avec un équivalent molaire du réactif SPDP (S-pyridinium succinimidyl-mercaptopropionate) dans le solvant DMF (Diméthylformamide) en présence de deux équivalents molaires de DIEA (Diisopropyléthylamine). Le peptide résultant, Py-SS-3MP-SynB3 est précipité à l'éther, puis purifié par chromatographie haute pression préparative en phase inverse et lyophilisé. Sa pureté (>95%) et son identité sont confirmées par HPLC analytique et par spectrométrie de masse.

2) Un équivalent molaire de peptide Py-SS-3MP-SynB3 est incubé pendant 30 minutes avec quatre équivalents molaires de CyA, HCl (Chlorhydrate de cystéamine) dans le solvant DMF (Diméthylformamide) en présence de quatre équivalents molaires de DIEA. Le peptide résultant, CyA-SS-3MP-SynB3 est précipité à l'éther, puis purifié par chromatographie haute pression préparative en phase inverse et lyophilisé. Sa pureté (>95%) et son identité sont confirmées par HPLC analytique et par spectrométrie de masse.

c) Couplage de M6G sur CyA-SS-3MP-SynB3 :

3) Un équivalent molaire de M6G est incubé avec deux équivalents molaires de PyBOP, en présence de quatre équivalents molaires de DIEA dans le solvant DMF.

4) Un équivalent molaire de peptide CyA-SS-3MP-SynB3 dissous dans DMF est ensuite ajouté au mélange réactionnel, puis incubé pendant 30 minutes. Le produit formé M6G-CyA-SS-3MP-SynB3 est précipité à l'éther, puis purifié par chromatographie haute pression préparative en phase inverse et lyophilisé. Sa pureté (>95%) et son

identité sont confirmées par HPLC analytique et par spectrométrie de masse.

II - Composés testés

Composé	
Composé 1	M6G
Composé 2	M6G-S-S-RRLSYSRRRF
Composé 3	Morphine

5

1) Essai utilisé : test de la plaque chauffante

Le test est réalisé en suivant le protocole expérimental décrit par Eddy NB et al. Synthetic analgesics. 1 - Methadone isomers and derivatives. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1950 (98) :121-137.

La souris déposée sur une plaque chauffée à 55°C manifeste sa douleur par le léchage des pattes antérieures, ou plus rarement par un saut. Le temps de réaction est alors noté. Les composés étudiés sont administrés par voie intraveineuse au niveau de la veine caudale de la souris à une dose de 1mg/kg. Le temps de réaction est alors mesuré après 5 à 90 secondes (pour l'expérience Figure 2) et de 5 à 180 secondes (expérience en Figure 3).

RESULTATS

Dans un premier temps, les inventeurs ont comparé l'activité analgésique du composé M6G libre par rapport à celle du composé obtenu par vectorisation de la M6G avec le peptide SynB3. Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 2 et montrent clairement que l'effet analgésique de la M6G vectorisée (composé 2) est beaucoup plus significatif que celui obtenu avec la M6G

libre (composé 1). Cet effet analgésique est lent et dure même après 90 secondes post-administration.

5 Dans une autre expérience, l'effet de la M6G vectorisée (composé 2) a été comparé à celui de la morphine (composé 3) à la même dose de 1 mg/Kg. Les résultats de cette expérience (Figure 3) montrent clairement que la M6G vectorisée (composé 2) a un effet analgésique beaucoup plus important que celui de la morphine et ceci à un temps allant jusqu'à 120 secondes 10 post-administration.

REVENDEICATIONS

1) Un composé caractérisé en ce qu'il est constitué d'une molécule analgésique liée à un vecteur capable de transporter ladite molécule analgésique à travers la barrière hématoencéphalique, ledit vecteur étant un peptide linéaire répondant à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :

10 BXXBXXXXBBBXXXXXXB (I)

BXXXXBXXXXBXXXXBBXB (11)

dans lesquelles :

- les groupes B, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé dont la chaîne latérale porte un groupement basique, et

- les groupes X, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé aliphatique ou aromatique.

20 ou lesdits peptides de formules (I) ou (II),
sous forme rétro, constitués d'acides aminés de
configuration D et/ou L,

ou un fragment de ceux-ci constitué d'une séquence d'au moins 5 et de préférence d'au moins 7 acides aminés successifs des peptides de formules (I) ou (II).

2) Un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le groupe B est choisi parmi l'arginine, la lysine, l'acide diaminoacétique, l'acide diaminobutyrique, l'acide diaminopropionique, l'ornithine.

3) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que le groupe X

est choisi parmi la glycine, l'alanine, la valine, la norleucine, l'isoleucine, la leucine, la cystéine, la cystéine^{AcM}, la penicillamine, la méthionine, le serine, la thréonine, l'asparagine, la glutamine, la phényalanine, l'histidine, le tryptophane, la tyrosine, la proline, l'Abu, l'acide amino-1-cyclohexane carboxylique, l'Aib, la 2-aminotétraline carboxylique, la 4-bromophényalanine, tert-Leucine, la 4-chlorophénylalanine, la bêta-cyclohexylalanine, la 3,4-dichlorophényalanine, la 4-fluorophényalanine, l'homoleucine, la bêta-homoleucine, l'homophényalanine, la 4-méthylphényalanine, la 1-naphtyalanine, la 2-naphtyalanine, la 4-nitrophényalanine, la 3-nitrotyrosine, la norvaline, la phénylglycine, la 3-pyridyalanine, la [2-thiényl]alanine.

4) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la molécule analgésique est choisie parmi les opioïdes et leurs dérivés, tels que l'encéphaline, la morphine, la dalargin, des composés anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAID), des composés inhibiteurs de Cox 2, des composés agonistes du récepteur NMDA, des composés bloquants du canal calcium, des neuropeptides.

25

5) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que les positions de liaison de la molécule analgésique sur le vecteur se situent au niveau des extrémités N-terminale ou C-terminale ou bien au niveau des chaînes latérales dudit vecteur.

30

6) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que la liaison

entre la molécule analgésique et le vecteur est effectuée au moyen d'un groupe fonctionnel présent naturellement ou introduit soit sur le vecteur, soit sur la molécule analgésique, soit sur les deux.

5

7) Un composé selon la revendication 6 caractérisé en ce que le groupe fonctionnel est choisi parmi les groupes : -OH, -SH, -COOH, ou -NH₂.

10

8) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la liaison entre la molécule analgésique et le vecteur est une liaison choisie parmi une liaison covalente, une liaison hydrophobe, une liaison ionique, une liaison clivable ou une liaison non clivable dans les milieux physiologiques ou à l'intérieur des cellules.

20

9) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la liaison entre la molécule analgésique et le vecteur est une liaison directe.

25

10) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la liaison entre la molécule analgésique et le vecteur est une liaison indirecte mise en œuvre au moyen d'un agent de liaison.

30

11) Un composé selon la revendication 10 caractérisé en ce que l'agent de liaison est choisi parmi des agents bi ou multifonctionnels contenant des groupements alkyle, aryle, aralkyle ou peptidique, des esters, aldéhydes ou acides d'alkyle, aryle ou aralkyle, des groupements anhydrides, sulfhydryles, ou carboxyles

5 tels que les dérivés de l'acide maleymil benzoïque, de l'acide maleymil propionique et des dérivés succynimidyle, des groupes dérivés du bromure ou chlorure de cianogène, carbonyldiimidazole, des esters de succinimide ou des halogénures sulphoniques.

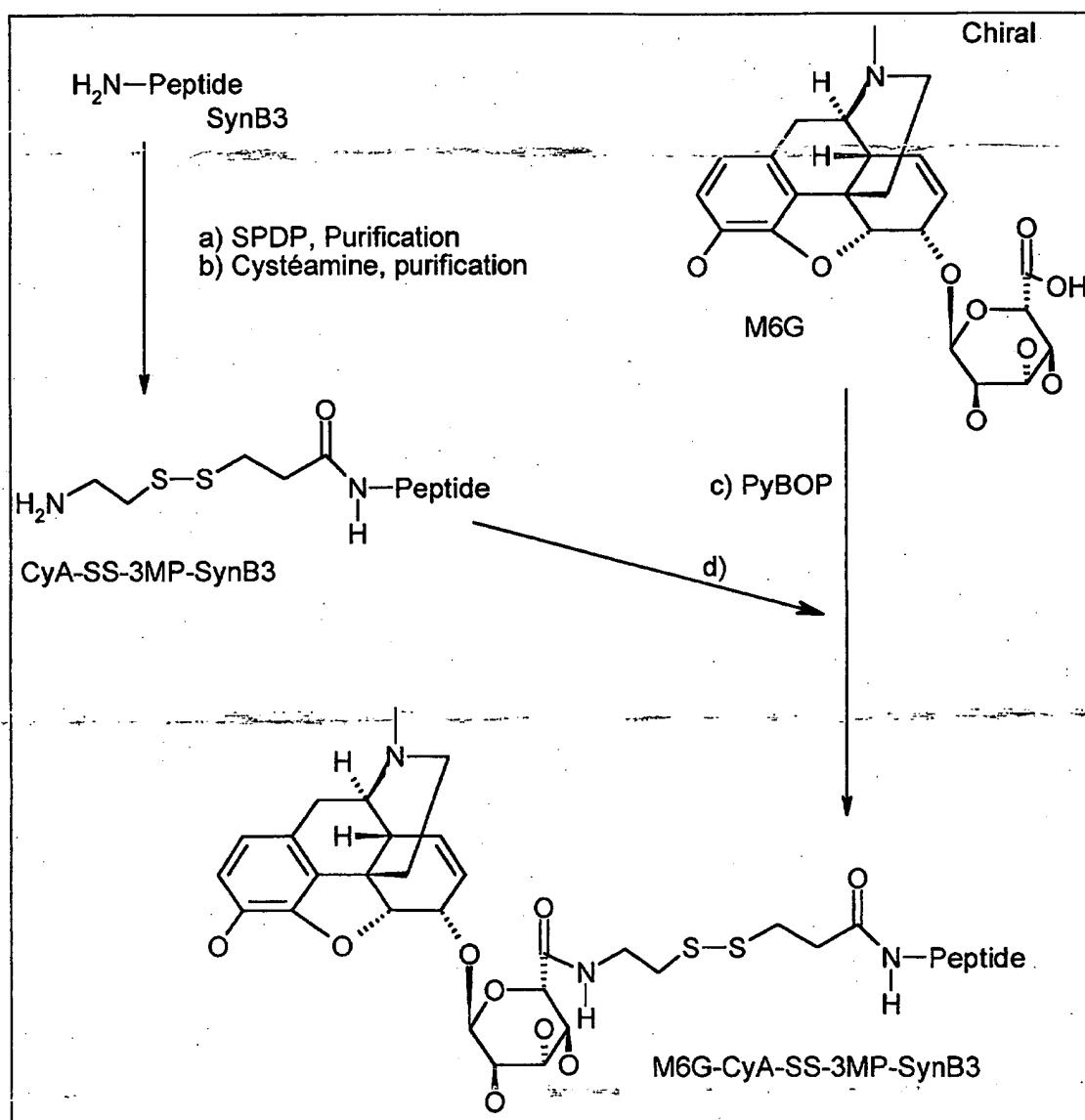
10 12) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que la liaison entre la molécule analgésique et le vecteur comporte au moins un pont disulfure.

15 13) Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 caractérisé en ce que la molécule analgésique est la morphine et en ce que la liaison entre la molécule analgésique et le vecteur s'effectue sur la position 6 de ladite molécule de morphine.

20 14) Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 dans une composition pharmaceutique pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de la douleur.

25 15) Utilisation selon la revendication 14 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie parentérale, par voie orale, par voie rectale, par voie nasale, par voie transdermique, par voie pulmonaire.

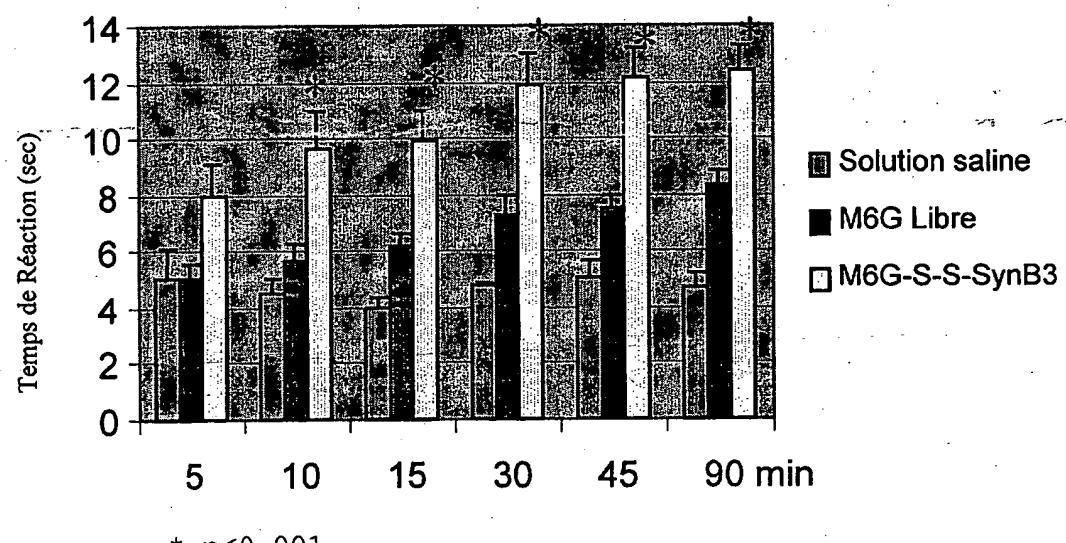
Figure 1



2821272

2/3

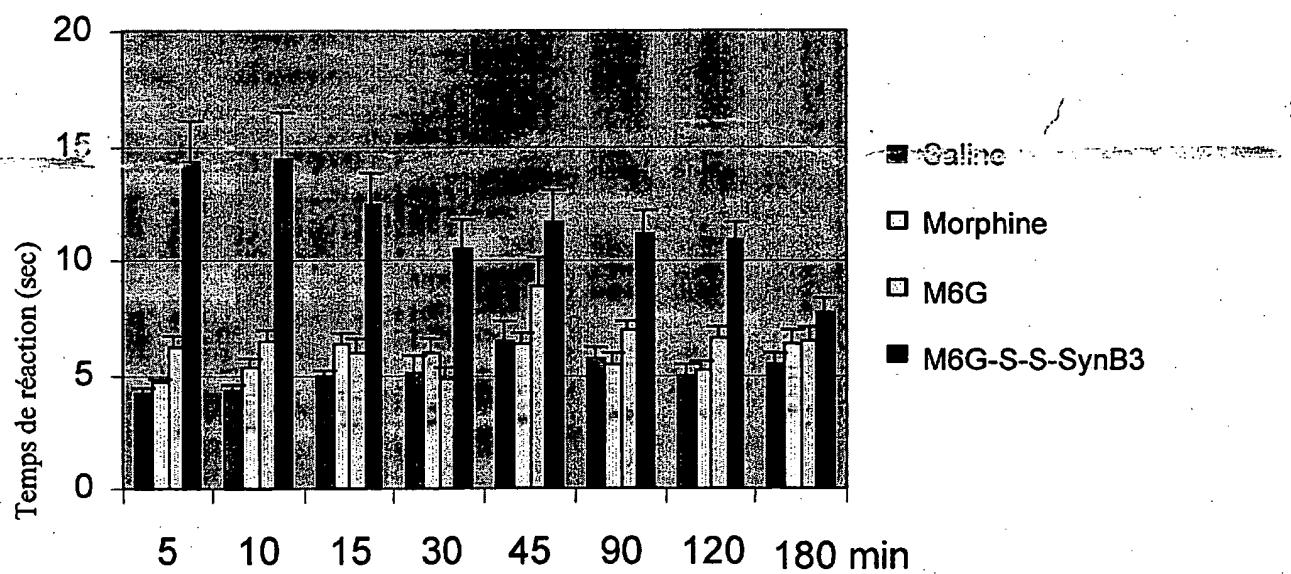
Figure 2



2821272

3/3

Figure 3



RAPPORT DE RECHERCHE 2821272
PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
nationalFA 603390
FR 0102504

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 00 32236 A (SYNT EM S A ; CLAIR PHILIPPE (FR); KACZOREK MICHEL (FR); TEMSAMANI) 8 juin 2000 (2000-06-08) * exemples 2,3 *	1-15	A61K47/42 A61K47/48 A61P25/04
Y	ROUSSELLE C ET AL: "NEW ADVANCES IN THE TRANSPORT OF DOXORUBICIN THROUGH THE BLOOD-BRAIN BARRIER BY A PEPTIDE VECTOR-MEDIATED STRATEGY" MOLECULAR PHARMACOLOGY, Vol. 57, no. 4, avril 2000 (2000-04), pages 679-686, XP001004535 ISSN: 0026-895X * abrégé * * tableaux * * figures * * page 685 *	1-15	
Y	DEROSSI D ET AL: "TROJAN PEPTIDES: THE PENETRATIN SYSTEM FOR INTRACELLULAR DELIVERY" TRENDS IN CELL BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD, XX, vol. 8, février 1998 (1998-02), pages 84-87, XP002940006 ISSN: 0962-8924 * le document en entier *	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7) A61K
Y	WO 99 07728 A (CALAS BERNARD ; GRASSY GERARD (FR); SYNT EM S A (FR); CHAVANIEU ALA) 18 février 1999 (1999-02-18) * tableau 1 * * revendications 1-3,7 *	1-15 -/-	
3	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
	28 novembre 2001	Dullaart, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.		
A : arrrière-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant		

RAPPORT DE RECHERCHE 2821272
PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
nationalFA 603390
FR 0102504

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 00 32237 A (COLIN DE VERDIERE ANNIK ; SYNT EM S A (FR); KACZOREK MICHEL (FR); T) 8 juin 2000 (2000-06-08) * tableau 1 * * revendication 1 * ---	1-15	
Y	ROUSSELLE CHRISTOPHE ET AL: "Enhanced delivery of doxorubicin into the brain via a peptide-vector-mediated strategy: Saturation kinetics and specificity." JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 296, no. 1, janvier 2001 (2001-01), pages 124-131, XP001041627 ISSN: 0022-3565 * abrégé * * page 128; tableau 1 * ---	1-15	
Y	ROQUES BP: "Peptidomimetics as receptors agonists or peptidase inhibitors: a structural approach in the field of enkephalins, ANP and CCK." BIOPOLYMERS, APR 1992, VOL. 32, NO. 4, PAGE(S) 407-10, XP001041605 * abrégé * * tableau 1 * * figures 1-3 * ---	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)
3			
		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		28 novembre 2001	Dullaart, A
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

RAPPORT DE RECHERCHE 2821272
PRÉLIMINAIRE PARTIEL

 établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche
 voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)
N° d'enregistrement
nationalFA 603390
FR 0102504

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	<p>MIGNAT CHRISTIAN ET AL: "Plasma and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Morphine and Morphine Glucuronides in Rabbits Receiving Single and Repeated doses of Morphine." <i>JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY</i>, vol. 47, no. 2, 1995, pages 171-175, XP001041620 ISSN: 0022-3573 * page 173, alinéa DISCUSSION - page 174 *</p>	1-15	
Y	<p>NEGRI L ET AL: "Production of antinociception by peripheral administration of 'Lys7!dermorphin, a naturally occurring peptide with high affinity for mu-opioid receptors." <i>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY</i>, JAN 1995, VOL. 114, NO. 1, PAGE(S) 57-66, XP001041563 * abrégé * * tableau 1 *</p>	1-15	
Y	<p>LOETSCH JOERN ET AL: "Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers." <i>CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS</i>, vol. 60, no. 3, 1996, pages 316-325, XP001041619 ISSN: 0009-9236 * tableau 1 * * page 322, colonne de droite - page 323 *</p>	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
3			
		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		28 novembre 2001	Dullaart, A
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
EPO FORM 1503 12/98 (P04C35)			

RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C

Numéro de la demande

FA 603390
FR 0102504

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-15

Raison:

Les revendications 1 à 15 ont trait à un composé défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir que le peptide du conjugué doit être capable de transporter la molécule analgésique à travers la barrière hématoencéphalique.

Les revendications couvrent tous les peptides présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article L.612-6 CPI et/ou un exposé au sens de l'Article L.612-5 CPI que pour un seul de ces peptides. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En ce qui concerne la molécule thérapeutique, définie uniquement par son activité analgésique, une objection similaire doit être soulevée.

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le conjugué au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les conjugués du peptide SynB-3 avec les dérivés de la morphine, tels qu'utilisés dans les exemples.

2821272

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0102504 FA 603390**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28-11-2001

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0032236	A	08-06-2000	FR	2786397 A1	02-06-2000
			AU	1391000 A	19-06-2000
			EP	1135168 A1	26-09-2001
			WO	0032236 A1	08-06-2000
WO 9907728	A	18-02-1999	FR	2767323 A1	19-02-1999
			AU	8988998 A	01-03-1999
			EP	1003771 A1	31-05-2000
			WO	9907728 A2	18-02-1999
			JP	2001512739 T	28-08-2001
WO 0032237	A	08-06-2000	FR	2786398 A1	02-06-2000
			AU	1391100 A	19-06-2000
			EP	1135169 A1	26-09-2001
			WO	0032237 A1	08-06-2000

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.